

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HyQvia 100 mg/mL solution pour perfusion par voie sous-cutanée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

HyQvia est un kit composé de deux flacons : un flacon d'immunoglobuline humaine normale (immunoglobuline à 10 % ou Ig à 10 %) et un flacon de hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20).

Immunoglobuline humaine normale (IgSC)*

Un mL contient :

Immunoglobuline humaine normale 100 mg
(pureté d'au moins 98 % d'IgG)

Chaque flacon de 25 mL contient : 2,5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 50 mL contient : 5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 100 mL contient : 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 200 mL contient : 20 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 300 mL contient : 30 g d'immunoglobuline humaine normale

Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs approx.) :

IgG₁ ≥ 56,9 %

IgG₂ ≥ 26,6 %

IgG₃ ≥ 3,4 %

IgG₄ ≥ 1,7 %

La teneur maximale en IgA est de 140 microgrammes/mL.

* Produit à partir du plasma de donneurs humains.

Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)

Un mL contient :

Hyaluronidase humaine recombinante. 160 unités

Chaque flacon de 1,25 mL contient : 200 unités de hyaluronidase humaine recombinante

Chaque flacon de 2,5 mL contient : 400 unités de hyaluronidase humaine recombinante

Chaque flacon de 5 mL contient : 800 unités de hyaluronidase humaine recombinante

Chaque flacon de 10 mL contient : 1 600 unités de hyaluronidase humaine recombinante

Chaque flacon de 15 mL contient : 2 400 unités de hyaluronidase humaine recombinante

Excipients à effet notoire :

- Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)

La rHuPH20 est une glycoprotéine purifiée de 447 acides aminés produite dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

- Sodium (sous forme de chlorure et de phosphate)

La teneur totale en sodium de la hyaluronidase humaine recombinante est de 4,03 mg/mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

L'Ig à 10 % est une solution limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. La solution possède un pH compris entre 4,6 et 5,1 et une osmolalité entre 240 et 300 mOsmol/kg.

La rHuPH20 est une solution limpide et incolore. La solution possède un pH compris entre 6,5 et 8,0 et une osmolalité entre 290 et 350 mOsmol/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteint de :

- déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4) ;
- déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, sous traitement antimicrobien inefficace, et présentant soit un déficit avéré des anticorps spécifiques (DAAS)*, soit d'un taux d'IgG sérique de < 4 g/L.

* DAAS : défaut de réponse vaccinale définie par un échec du doublement du titre des anticorps IgG après un vaccin pneumococcique utilisant des antigènes polypeptidiques et polysaccharidiques.

Traitement immunomodulateur chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteint de :

- polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par IgIV.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des déficits immunitaires/de la PIDC.

Le médicament doit être administré par voie sous-cutanée (SC). La posologie et le schéma posologique dépendent de l'indication thérapeutique.

La posologie peut être adaptée à chaque patient en fonction des paramètres pharmacocinétiques (PK) et de la réponse clinique. La posologie selon le poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients maigres ou obèses. Les schémas posologiques suivants sont donnés à titre indicatif.

Posologie

Traitement substitutif pour les DIP

Patients naïfs de traitement par immunoglobuline

La dose requise pour atteindre un taux résiduel d'Ig de 6 g/L est de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel par mois. L'intervalle entre deux administrations nécessaire pour maintenir un taux résiduel varie entre 2 et 4 semaines.

Le taux résiduel d'IgG doit être mesuré et évalué en association avec l'apparition d'infections. Pour réduire la fréquence des infections, il peut être nécessaire d'augmenter les doses afin d'atteindre un taux résiduel d'IgG plus élevé (> 6 g/L).

À l'initiation du traitement, il est recommandé que les intervalles de traitement qui séparent les premières perfusions soient progressivement allongés en commençant par une dose toutes les semaines jusqu'à atteindre une dose toutes les 3 ou 4 semaines. La dose mensuelle cumulative d'Ig à 10 % doit être divisée en doses par semaine, deux semaines, etc. en fonction des intervalles de traitement prévus pour HyQvia.

Patients précédemment traités par immunoglobuline intraveineuse (IgIV)

Chez les patients qui passent directement d'une IgIV au traitement par HyQvia ou dont on connaît la dose d'IgIV précédemment administrée, le médicament doit être administré à la même dose et à la même fréquence que leur traitement précédent par IgIV. Si les patients suivaient antérieurement un schéma posologique de 3 semaines, il est possible de porter l'intervalle à 4 semaines en administrant les mêmes équivalents hebdomadaires.

Patients précédemment traités par immunoglobuline sous-cutanée (IgSC)

La dose initiale de médicament est identique à celle du traitement par IgSC mais peut être ajustée pour un intervalle de 3 ou 4 semaines. La première perfusion doit être administrée une semaine après le dernier traitement par l'immunoglobuline précédente.

Traitement substitutif pour les DIS

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines.

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en association avec l'apparition d'infections. La dose doit être ajustée si nécessaire pour obtenir une protection optimale contre les infections, une augmentation peut être nécessaire en cas de persistance de l'infection ; une diminution de la dose peut être envisagée chez les patients ne présentant pas d'infection.

Traitement immunomodulateur pour la PIDC

Avant d'initier le traitement, la dose équivalente hebdomadaire doit être calculée en divisant la dose prévue par l'intervalle de dose prévu en semaines. L'échelle d'intervalle de dose typique pour HyQvia est de 3 à 4 semaines. La dose sous-cutanée recommandée est de 0,3 à 2,4 g/kg de poids corporel par mois, administrés en 1 ou 2 séances sur 1 ou 2 jours.

La réponse clinique du patient doit être le principal élément à prendre en compte pour l'ajustement de la dose. Il peut être nécessaire d'adapter la dose pour obtenir la réponse clinique souhaitée. En cas de détérioration clinique, il peut être nécessaire d'augmenter la dose jusqu'à atteindre la dose maximale recommandée de 2,4 g/kg par mois. Si le patient est cliniquement stable, des réductions périodiques de la dose peuvent être nécessaires pour déterminer s'il nécessite toujours un traitement par Ig.

Un calendrier d'augmentation de la dose permettant une augmentation progressive de la dose au fil du temps escalade de dose est recommandé pour s'assurer de la tolérance du patient jusqu'à ce que la dose complète soit atteinte. Dans le cadre du calendrier d'augmentation de la dose, la dose calculée d'HyQvia et les intervalles de dose recommandés doivent être respectés pour la première et la deuxième perfusion. Selon l'appréciation du médecin, chez les patients qui tolèrent bien les 2 premières perfusions, les perfusions suivantes peuvent être administrées en augmentant progressivement les doses et les intervalles de dose, en tenant compte du volume et de la durée totale de la perfusion. Une accélération de l'augmentation de la dose peut être envisagée si le patient tolère les volumes de perfusion SC et les 2 premières perfusions. Les doses inférieures ou égales à 0,4 g/kg peuvent être administrées sans augmentation progressive de la dose, si la tolérance du patient est acceptable.

Les patients doivent être sous doses stables* d'IgIV. Avant d'initier le traitement médicamenteux, la dose équivalente hebdomadaire doit être calculée en divisant la dernière dose d'IgIV par l'intervalle de dose d'IgIV en semaines. La dose initiale et la fréquence d'administration sont les mêmes que celles du traitement précédent par IgIV du patient. L'intervalle de dose classique pour HyQvia est de 4 semaines. Pour les patients dont l'administration d'IgIV est moins fréquente (supérieure à 4 semaines), l'intervalle de dose peut passer à 4 semaines tout en conservant la même dose d'IgG équivalente mensuelle.

Comme l'indique le tableau ci-dessous, la dose calculée d'une semaine (1^{re} perfusion) doit être administrée 2 semaines après la dernière perfusion d'IgIV. Une semaine après la première dose, la dose équivalente hebdomadaire suivante (2^e perfusion) doit être administrée. Une période d'augmentation de la dose peut durer jusqu'à 9 semaines (Tableau 1), en fonction de l'intervalle de dose et de la tolérance.

**(Des variations de l'intervalle de dose allant jusqu'à ± 7 jours ou de la quantité de dose équivalente mensuelle allant jusqu'à ± 20 % entre les perfusions d'IgG du patient sont considérées comme une dose stable.)*

Tableau 1 : Calendrier recommandé d'augmentation de la dose de perfusion pour le passage d'une IgIV à HyQvia

Semaine*	Numéro de la perfusion	Intervalle de dose	Exemple pour 100 g toutes les 4 semaines
1	<i>Pas de perfusion</i>		
2	1 ^{re} perfusion	dose de 1 semaine	25 g
3	2 ^e perfusion	dose de 1 semaine	25 g
4	3 ^e perfusion	dose de 2 semaines	50 g
5	<i>Pas de perfusion</i>		
6	4 ^e perfusion	dose de 3 semaines	75 g
7	<i>Pas de perfusion</i>		
8	<i>Pas de perfusion</i>		
9	5 ^e perfusion	dose de 4 semaines	100 g (Dose complète atteinte)

**La 1^{re} perfusion commence 2 semaines après la dernière dose d'IgIV.*

Lors d'un jour de perfusion donné, le volume maximal de perfusion ne doit pas dépasser 1 200 mL pour les patients pesant ≥ 40 kg ou 600 mL pour < 40 kg. Supposons que la limite de la dose quotidienne maximale soit dépassée ou que le patient ne puisse pas tolérer le volume de perfusion. Dans ce cas, la dose peut être administrée sur plusieurs jours en doses fractionnées en laissant un intervalle de 48 à 72 heures entre les doses pour permettre l'absorption du liquide de perfusion au(x) site(s) de perfusion. La dose peut être administrée sur 3 sites de perfusion maximum, avec un volume maximal de perfusion de 600 mL par site (ou selon la tolérance). Si trois sites sont utilisés, le volume maximum est de 400 mL par site.

Population pédiatrique

Traitement substitutif

Le calendrier d'administration chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) est identique à celui de l'adulte. La dose dépend du poids corporel et est adaptée aux résultats cliniques. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

Traitement immunomodulateur

Le calendrier d'administration chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) est identique à celui de l'adulte. La dose dépend de la dose hebdomadaire équivalente calculée et est adaptée aux résultats cliniques. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

Ce médicament doit être administré uniquement par voie sous-cutanée, ne pas administrer par voie intraveineuse.

Chaque flacon d'Ig à 10 % est accompagné de la quantité correspondante appropriée de rHuPH20 (voir rubrique 6.5). Il convient d'administrer l'intégralité du flacon de rHuPH20, même si le contenu du flacon d'Ig à 10 % n'est pas entièrement injecté.

Les 2 composants du médicament doivent être administrés successivement à l'aide de la même aiguille par voie sous-cutanée, en commençant par la rHuPH20, suivie de l'Ig à 10 %.

Exemple : Le patient se voit prescrire 110 grammes (g) d'HyQvia : cela nécessitera 3 flacons de 30 g et 1 flacon de 20 g pour la dose totale de 110 g/100 mL du composant Ig à 10 % d'HyQvia. Le volume de rHuPH20 sera de $(3 \times 15 \text{ mL} + 1 \times 10 \text{ mL}) = 55 \text{ mL}$. Si la dose est supérieure à 120 g, HyQvia peut être administré sur plusieurs jours en doses fractionnées en laissant un intervalle de 48 à 72 heures entre les doses pour permettre l'absorption du liquide de perfusion au(x) site(s) de perfusion.

Il est possible que des fuites au site de perfusion se produisent pendant ou après l'administration par voie sous-cutanée d'immunoglobuline, dont HyQvia. Dans ce cas, il faut envisager d'utiliser des aiguilles plus longues (12 mm ou 14 mm) et/ou de choisir un autre site de perfusion. Tout changement de taille d'aiguille doit être supervisé par le médecin traitant.

Traitement à domicile

Toute perfusion sous-cutanée d'HyQvia réalisée à domicile doit être instaurée et surveillée par un médecin expérimenté dans l'encadrement des patients traités à domicile. Le patient ou un aidant doit être formé aux techniques de perfusion, à l'utilisation d'une pompe à perfusion ou d'un pousse-seringue, à la tenue d'un carnet de traitement, à la reconnaissance d'effets indésirables sévères et aux mesures à prendre en cas d'apparition de ceux-ci.

Une dose thérapeutique complète d'HyQvia peut être administrée sur 3 sites d'injection maximum, toutes les 4 semaines maximum. Régler la fréquence et le nombre de sites de perfusion en tenant compte du volume, du temps total de perfusion et de la tolérance, de manière à ce que le patient reçoive la même dose équivalente par semaine. Si le patient manque une dose, administrer la dose manquée le plus rapidement possible, puis reprendre le traitement tel que programmé.

Perfusion assistée par dispositif

Le composant Ig à 10 % doit être perfusé avec une pompe. La rHuPH20 peut être administrée à la main ou perfusée avec une pompe. Pour permettre un débit de perfusion de 300 ml/heure/site de perfusion, utiliser une aiguille de calibre 24. Cependant, des aiguilles de plus petit diamètre peuvent également être utilisées si un débit de perfusion plus lent est acceptable. Pour un flacon de 1,25 mL de rHuPH20, utiliser une aiguille de calibre 18 à 22 pour extraire le contenu du flacon afin d'éviter que le bouchon s'enfonce ; pour tous les flacons d'autres tailles, un dispositif avec ou sans aiguille peut servir à extraire le contenu du flacon.

Site de perfusion

Les sites recommandés pour la perfusion du médicament sont la partie supérieure et moyenne de l'abdomen et la cuisse. En cas d'utilisation de 2 sites, ils doivent se trouver sur des côtés

controlatéraux du corps. En cas d'utilisation de trois sites, ils doivent être espacés d'au moins 10 cm. Éviter d'injecter au niveau des saillies osseuses ou zones cicatrisées. Le médicament ne doit pas être perfusé dans ou à proximité d'une zone infectée ou enflammée en raison du risque de propagation d'une infection localisée. Éviter d'injecter dans une zone de 5 cm autour du nombril.

Débit de perfusion

Il est recommandé d'administrer la rHuPH20 à un débit de perfusion constant et de ne pas augmenter le débit de perfusion de l'Ig à 10 % au-delà du débit recommandé, en particulier lorsque le patient vient de commencer le traitement par HyQvia.

Dans un premier temps, la dose complète de solution de rHuPH20 doit être perfusée à un débit de 1 à 2 ml/minute (ou de 60 mL/h à 120 mL/h) par site de perfusion ou au débit toléré. Dans les 10 minutes suivant la perfusion de rHuPH20, commencer la perfusion de la dose complète par site d'Ig à 10 % avec la même aiguille sous-cutanée.

Les débits de perfusion suivants sont recommandés pour l'Ig à 10 % par site de perfusion.

Tableau 2 : Débits de perfusion recommandés pour l'Ig à 10 % par site de perfusion

Intervalle/minutes	Patients < 40 kg		Patients ≥ 40 kg	
	2 premières perfusions (mL/heure/site de perfusion)	2-3 perfusions suivantes (mL/heure/site de perfusion)	2 premières perfusions (mL/heure/site de perfusion)	2-3 perfusions suivantes (mL/heure/site de perfusion)
10 minutes	5	10	10	10
10 minutes	10	20	30	30
10 minutes	20	40	60	120
10 minutes	40	80	120	240
Reste de la perfusion	80	160	240	300

Si le patient supporte les premières perfusions à la dose totale par site et à la vitesse maximale, une augmentation de la vitesse d'administration pour les perfusions suivantes peut être envisagée à la discrétion du médecin et du patient.

Pour les instructions concernant la manipulation et la préparation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

HyQvia ne doit pas être administré par voie intraveineuse ni intramusculaire.

Hypersensibilité à la substance active (IgG) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4).

Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, en particulier dans de très rares cas de déficit en IgA où le patient produit des anticorps anti-IgA.

Hypersensibilité systémique connue à la hyaluronidase ou à la rHuPH20.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Précautions d'emploi

Si HyQvia est accidentellement administré dans un vaisseau sanguin, les patients pourraient développer un choc.

Il convient de respecter le débit de perfusion recommandé indiqué à la rubrique 4.2. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion, en particulier à l'initiation du traitement.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment chez les patients recevant pour la première fois une immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou lorsqu'un long intervalle s'est écoulé depuis la perfusion précédente.

Les complications peuvent souvent être évitées :

- En commençant par administrer le produit lentement par perfusion (voir rubrique 4.2).
- En s'assurant que les patients sont étroitement suivis pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance. En particulier, lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou en cas d'interruption prolongée du traitement, le patient doit être maintenu sous surveillance pendant toute la durée de la première perfusion et pendant l'heure qui suit la fin de l'injection, afin de détecter les effets indésirables éventuels.

Tous les autres patients devront être maintenus en observation pendant au moins 20 minutes après la fin de la perfusion.

Lorsque le traitement est administré à domicile, une autre personne responsable doit être à disposition pour traiter les éventuels effets indésirables ou demander de l'aide en cas d'effet indésirable grave. Les patients suivant un auto-traitement à domicile et/ou leur accompagnant doivent également être formés à détecter les premiers signes des réactions d'hypersensibilité.

En cas d'effet indésirable, le débit d'administration doit être réduit ou la perfusion interrompue. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable. En cas de choc, la perfusion doit être immédiatement interrompue et le patient doit être traité pour choc.

Aucune modification chronique de la peau n'a été observée lors des études cliniques. Il convient de rappeler aux patients de rapporter tout cas d'inflammation chronique, de nodule ou d'inflammation apparaissant sur le site de perfusion et persistant plus de quelques jours.

Hypersensibilité à l'Ig à 10 %

Les véritables réactions d'hypersensibilité sont rares. Elles peuvent survenir en particulier chez les patients avec présence d'anticorps anti-IgA qui doivent être traités avec une prudence particulière. Les patients avec présence d'anticorps anti-IgA, pour lesquels le traitement avec des médicaments IgSC reste la seule option, doivent être traités avec HyQvia uniquement sous surveillance médicale étroite.

Dans de rares cas, l'immunoglobuline humaine normale peut provoquer une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients ayant présenté une bonne tolérance à de précédentes administrations d'immunoglobuline humaine normale.

- Si un patient est à haut risque de réaction allergique, le médicament doit être administré uniquement lorsque les traitements d'urgence de réactions mettant en jeu le pronostic vital sont à disposition.
- Les patients doivent être informés des signes précoces d'hypersensibilité/anaphylaxie (éruptions urticariennes, prurit, urticaire généralisée, oppression thoracique, sibilances et hypotension).

- En fonction de la sévérité de la réaction associée et des pratiques médicales, une prémédication peut prévenir ce type de réaction.
- S'il existe une réaction connue d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité sévère à l'immunoglobuline humaine, cela doit être noté dans le dossier du patient.

Hypersensibilité à la rHuPH20

Toute suspicion de réaction de type allergique ou anaphylactique consécutive à l'administration de rHuPH20 nécessite l'arrêt immédiat de la perfusion et l'administration d'un traitement médical standard, si nécessaire.

Immunogénicité de la rHuPH20

Lors d'études cliniques, le développement d'anticorps non neutralisants et d'anticorps neutralisants contre la rHuPH20 a été rapporté chez des patients recevant de l'HyQvia. Il existe un risque que ces anticorps réagissent de manière croisée avec la hyaluronidase endogène, connue pour se développer dans les testicules mâles adultes, l'épididyme et le sperme. Nous ignorons si ces anticorps peuvent avoir une signification clinique chez l'homme (voir rubrique 4.8).

Thrombo-embolie

Des événements thromboemboliques artériels et veineux, tels qu'un infarctus du myocarde, un ictus, une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire, ont été associés à l'utilisation d'immunoglobulines. Les patients doivent être suffisamment hydratés avant l'utilisation d'immunoglobulines. Il convient d'être particulièrement prudent avec les patients présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thromboemboliques (tels qu'un âge avancé, de l'hypertension, du diabète ou des antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, des patients atteints de troubles thrombophiliques acquis ou congénitaux, des patients en immobilisation prolongée, des patients sévèrement hypovolémiques, des patients souffrant de maladies augmentant la viscosité du sang). Il convient de surveiller les signes et symptômes de thrombose et d'évaluer la viscosité du sang des patients présentant un risque d'hyperviscosité. La thrombose peut aussi survenir en l'absence de facteurs de risques connus.

Les patients doivent être informés des premiers symptômes d'événements thromboemboliques, notamment la difficulté respiratoire, la douleur et le gonflement d'un membre, les troubles neurologiques focaux et la douleur thoracique, et ils doivent être avertis de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Anémie hémolytique

Les produits à base d'immunoglobuline contiennent des anticorps anti-érythrocytaires (par exemple, A, B, D) susceptibles d'agir comme des hémolysines. Ces anticorps se lient aux épitopes des globules rouges (qui peuvent être détectés comme une réaction positive au test direct à l'antiglobuline [TDA (test de Coombs)]) et, dans de rares cas, peuvent provoquer une hémolyse. Les patients traités par immunoglobuline doivent donc être suivis afin de détecter tout signe et symptôme clinique d'hémolyse.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Le syndrome de méningite aseptique a été rapporté en association à l'administration d'IgIV et d'IgSC ; les symptômes se déclarent généralement plusieurs heures à 2 jours après le traitement par immunoglobuline. Les patients doivent être informés des premiers symptômes, à savoir fortes céphalées, raideur de la nuque, endormissement, fièvre, photophobie, nausées et vomissements. L'interruption du traitement par immunoglobuline peut résulter en une rémission sans séquelles du syndrome de méningite aseptique après plusieurs jours. Les analyses du liquide céphalo-rachidien montrent fréquemment une pléocytose pouvant atteindre plusieurs milliers de cellules par mm³,

majoritairement de la lignée granulocytaire, ainsi que des taux de protéines élevés, atteignant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dL.

Le SMA peut être plus fréquent en association avec un traitement à base de fortes doses (2 g/kg) d'IgIV. Les données post-commercialisation n'ont pas montré de corrélation claire entre le SMA et les hautes doses. Des incidences plus élevées de SMA ont été constatées chez les femmes.

Interférence avec les tests sérologiques

Après une perfusion d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire de la concentration des divers anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut être responsable de résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.

La transmission passive d'anticorps contre les antigènes de surface érythrocytaires, (par ex. A, B, D) peut interférer avec certains tests sérologiques portant sur les anticorps anti-érythrocytaires tels que le test direct à l'antiglobuline (TDA, test direct de Coombs).

Les perfusions de produits à base d'immunoglobuline peuvent engendrer des résultats faussement positifs dans des tests qui dépendent de la détection de bêta-D-glucanes pour diagnostiquer des infections fongiques. Ces données peuvent persister pendant les semaines qui suivent la perfusion du produit.

Agents transmissibles

L'immunoglobuline humaine normale et la sérum-albumine humaine (agent stabilisant de la rHuPH20) sont produites à partir de plasma humain. Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma, ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. En dépit de cela, la transmission d'agents infectieux par l'administration de médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain ne peut être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés, tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), et pour les virus non enveloppés de l'hépatite A (VHA) et du parvovirus B19.

L'expérience clinique est rassurante, ne rapportant pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuant probablement à la sécurité du produit.

Teneur en sodium

L'Ig à 10 % est essentiellement sans sodium. La rHuPH20 contient les quantités suivantes (en mg) de sodium par flacon :

1,25 mL contient 5,0 mg de sodium
2,5 mL contiennent 10,1 mg de sodium
5 mL contiennent 20,2 mg de sodium
10 mL contiennent 40,3 mg de sodium
15 mL contiennent 60,5 mg de sodium

Cela correspond à une quantité comprise entre 0,25 et 3 % de la prise maximale quotidienne recommandée par l'OMS, qui se situe à 2 g de sodium pour une personne adulte.

Population pédiatrique

La liste des mises en garde et précautions s'applique aux adultes et aux enfants.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins à virus vivant atténué

L'administration d'immunoglobuline peut entraver, pendant une période comprise entre 6 semaines et 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué tels que la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit s'écouler avant une vaccination avec des vaccins constitués de virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette altération de l'efficacité peut persister pendant 1 an. Par conséquent, pour les patients vaccinés contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux doit être effectué.

Population pédiatrique

La liste des interactions s'applique aux adultes et aux enfants.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de ce médicament chez les femmes enceintes n'a pas été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées ; HyQvia doit donc être prescrit avec vigilance aux femmes enceintes et à celles qui allaitent.

Neuf femmes ayant déjà été traitées par HyQvia ont été recrutées dans un registre de grossesse prospectif, non contrôlé, multicentrique et post-autorisation (étude 161301). Sur les 8 grossesses dont l'issue était connue, il y a eu 8 naissances vivantes avec des scores d'Apgar normaux. Aucune complication lors du travail ou de l'accouchement n'a été spécifiée. Aucun événement indésirable n'a été rapporté comme étant lié à ce médicament. Quatre (4) mères ont été testées pour la recherche d'anticorps de liaison ou de neutralisation anti-rHuPH20 et aucun anticorps n'a été détecté.

Il a été démontré que les produits à base d'immunoglobuline pénètrent dans le placenta, et ceci de façon plus importante pendant le troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet néfaste n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, sur le fœtus ni sur le nouveau-né.

Des études visant à évaluer la toxicologie de la rHuPH20 concernant le développement et la reproduction ont été menées sur des souris et des lapins. Aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur le développement du fœtus n'a été associé aux anticorps anti-rHuPH20. Dans ces études, les anticorps anti-rHuPH20 maternels ont été transférés in utero aux progénitures. Les effets des anticorps de la rHuPH20 contenue dans ce médicament sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les humains sont pour le moment inconnus (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait et peuvent contribuer à protéger le nouveau-né des agents pathogènes qui peuvent pénétrer dans les muqueuses. Un nourrisson du registre de grossesse (étude 161301) a été allaité. Tous les événements indésirables ont été rapportés comme n'étant pas liés à un traitement antérieur ou actuel par HyQvia.

Fertilité

Actuellement, il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité d'emploi de ce médicament concernant la fertilité.

L'expérience clinique concernant les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu avec l'Ig à 10 %.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de la rHuPH20 sur la reproduction aux doses utilisées pour faciliter l'administration de l'Ig à 10 % (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée par certains effets indésirables, tels que les sensations vertigineuses (voir rubrique 4.8), associés à ce médicament. Les patients qui présentent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ces derniers disparaissent avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec HyQvia étaient les réactions locales. Les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés étaient la céphalée, la fatigue, la nausée et la fièvre. La plupart de ces réactions étaient d'intensité légère à modérée.

Ig à 10 %

Des effets indésirables de type frissons, céphalée, sensation vertigineuse, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausée, arthralgie, chute de la pression artérielle et lombalgie modérée peuvent survenir occasionnellement.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'administrations antérieures.

Parmi les réactions locales observées aux sites de perfusion figurent : gonflement, endolorissement, rougeur, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons, ecchymoses et rash.

Des cas de méningite aseptique transitoire, de réactions hémolytiques transitoires, d'élévation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ont été observés avec de l'immunoglobuline humaine normale, voir rubrique 4.4.

Des réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde ont été observées dans de rares cas lors de l'administration d'IgIV et d'IgSC.

rHuPH20

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après la mise sur le marché de la rHuPH20 dans des formulations semblables administrées par voie sous-cutanée pour la dispersion et l'absorption de médicaments par voie sous-cutanée ont été de légères réactions locales telles qu'un érythème et une douleur au site de perfusion. Des cas d'œdème ont été rapportés, généralement en association avec l'administration de grands volumes par voie sous-cutanée.

Anticorps contre la rHuPH20

Au total, 13 des 83 sujets qui ont participé à l'étude pivot sur les DIP ont développé un anticorps dirigé contre la rHuPH20 au moins une fois au cours de l'étude clinique. Ces anticorps n'étaient pas capables de neutraliser la rHuPH20. Aucune association temporelle n'a pu être démontrée entre les

effets indésirables et la présence d'anticorps anti-rHuPH20. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des effets indésirables n'a été observée chez les patients ayant développé des anticorps à la rHuPH20.

Au total, 16 patients sur 132 ayant reçu de la rHuPH20 ont développé des anticorps de liaison anti-rHuPH20 au moins une fois au cours des études sur la PIDC qui ont inclus 196 patients-années de suivi. Un patient a présenté de manière transitoire des anticorps neutralisants lors d'une seule mesure sur une période de suivi de 3 ans. Aucun problème d'efficacité ou de sécurité n'a été identifié avec l'apparition de la positivité des anticorps neutralisants.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Liste des effets indésirables

La sécurité d'HyQvia a été évaluée dans le cadre de 4 études cliniques (160602, 160603, 160902 et 161101) chez 124 patients uniques atteints de DIP qui ont reçu au total 3 202 perfusions et de 2 études cliniques (161403 et 161505) chez 100 patients uniques atteints de PIDC qui ont reçu 3 188 perfusions.

Le tableau ci-dessous est présenté par classe de systèmes d'organes MedDRA (CSO et terme préférentiel).

Les fréquences par perfusion ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables ont été sélectionnés sur la base de l'évaluation du promoteur. Toutes les occurrences d'un effet indésirable (pendant ou après la première dose) sont présentées dans le tableau, indépendamment du lien évalué par le promoteur. À des fins d'analyse, certains termes préférentiels ont été masqués.

Tableau 3 : Fréquences des effets indésirables par perfusion rapportés chez les patients traités par HyQvia dans le cadre des études cliniques et de la pharmacovigilance, taux rapporté par patient ou par perfusion.

Classe de systèmes d'organes, MedDRA (CSO)	Effets indésirables	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Infections et infestations	Méningite aseptique	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent	Fréquent
	Sensation vertigineuse	Fréquent	Peu fréquent
	Migraine	Fréquent	Peu fréquent
	Tremblement	Fréquent	Peu fréquent
	Paresthésie	Fréquent	Peu fréquent
	Accident cérébro-vasculaire et accident ischémique cérébral	Peu fréquent	Rare
Affections cardiaques	Tachycardie et tachycardie sinusale	Fréquent	Peu fréquent
	Pression artérielle augmentée et hypertension	Très fréquent	Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes, MedDRA (CSO)	Effets indésirables	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Affections vasculaires	Hypotension	Fréquent	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquent	Rare
Affections gastro-intestinales	Nausée	Très fréquent	Fréquent
	Douleur abdominale, haute, basse et sensibilité abdominale	Très fréquent	Fréquent
	Diarrhée	Très fréquent	Peu fréquent
	Vomissement	Très fréquent	Peu fréquent
	Distension abdominale	Fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème	Fréquent	Fréquent
	Prurit	Fréquent	Peu fréquent
	Rash, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculo-papuleux et rash papuleux	Fréquent	Peu fréquent
	Urticaire	Fréquent	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	Fréquent	Peu fréquent
	Arthralgie	Très fréquent	Peu fréquent
	Gêne dans les membres et douleur aux extrémités	Fréquent	Peu fréquent
	Dorsalgie	Fréquent	Peu fréquent
	Raideur articulaire	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleur musculosquelettique du thorax	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur inguinale	Fréquent	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	Hémosidérinurie	Fréquent	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	• Réactions locales (total)	Très fréquent	Très fréquent
	- Gêne au site de perfusion, douleur au site de perfusion, douleur au site d'injection, douleur au site de ponction et sensibilité	Très fréquent	Fréquent
	- Érythème au site de perfusion et érythème au site d'injection	Très fréquent	Fréquent
	- Œdème au site de perfusion, œdème au site d'injection, gonflement au site de perfusion, gonflement au site d'injection et gonflement (local)	Très fréquent	Fréquent
	- Prurit au site de perfusion, prurit au site d'injection, prurit au site de ponction et prurit vulvovaginal	Très fréquent	Fréquent
	- Réaction liée à la perfusion	Fréquent	Peu fréquent
	- Contusion au site de perfusion, contusion au site d'injection, hématome au site de perfusion, hématome au site d'injection, hémorragie au site de perfusion, contusion au site de ponction vasculaire	Fréquent	Peu fréquent
	- Réaction au site de perfusion, réaction au site d'injection et réaction au site de ponction	Fréquent	Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes, MedDRA (CSO)	Effets indésirables	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
	- Masse au site de perfusion, masse au site d'injection et nodule au site de perfusion	Fréquent	Peu fréquent
	- Altération de la couleur au site de perfusion	Fréquent	Peu fréquent
	- Rash au site de perfusion et rash au site d'injection	Fréquent	Peu fréquent
	- Induration au site de perfusion et induration au site d'injection	Fréquent	Peu fréquent
	- Chaleur au site de perfusion	Fréquent	Rare
	- Paresthésie au site de perfusion et paresthésie au site d'injection	Fréquent	Rare
	- Inflammation au site de perfusion	Fréquent	Rare
	- Sensation de chaud et fièvre	Très fréquent	Fréquent
	- Fuite au site de perfusion	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	- Syndrome grippal	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	Asthénie, fatigue, léthargie et malaise	Très fréquent	Fréquent
	Frissons	Fréquent	Peu fréquent
	Œdème, œdème périphérique et gonflement (systémique)	Fréquent	Peu fréquent
	Œdème localisé, gonflement périphérique et œdème cutané	Fréquent	Peu fréquent
	Œdème déclive, œdème génital, tuméfaction du scrotum et gonflement vulvovaginal	Fréquent	Peu fréquent
	Sensation de brûlure	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hyperhidrose	Fréquent	Rare
Investigations	Test direct de Coombs positif (y compris test de Coombs positif)	Fréquent	Rare

Description de certains effets indésirables

Les réactions locales les plus fréquemment observées au cours des études cliniques pivots incluent la douleur au site de perfusion, l'érythème au site de perfusion et l'œdème au site de perfusion. La plupart des réactions locales étaient d'intensité légère et spontanément résolutive. Dans les études sur les DIP, 2 cas d'effets indésirables locaux ont été sévères (douleur au site de perfusion et œdème au site de perfusion) et dans les études sur la PIDC, 4 cas ont été sévères (extravasation au site de perfusion, inflammation au site de perfusion, prurit au site de perfusion et réaction au site de perfusion). Dans les études sur les DIP, il y a eu 2 cas d'œdème génital transitoire, dont un considéré comme sévère, résultant de la diffusion du médicament depuis le site de perfusion dans l'abdomen. Dans les études sur la PIDC, il y a eu un cas d'œdème génital d'intensité légère (gonflement pénien). Les modifications cutanées observées se sont toutes résolues au cours de l'étude clinique.

Population pédiatrique

DIP

Au cours de l'étude pivot 160603, 2 des 24 patients pédiatriques ont présenté des taux totaux d'anticorps anti-rHuPH20 supérieurs ou égaux à 1:160. Aucun n'a développé d'anticorps neutralisants.

Une étude de phase 4 prospective, multicentrique menée en Europe a évalué 42 patients pédiatriques (âge de 2 à < 18 ans) qui avaient reçu un traitement par immunoglobuline au préalable (étude 161504). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié. Aucun patient n'était positif (titre \geq 160) pour les anticorps liants anti-rHuPH20. Il a été démontré que HyQvia était sûr et toléré chez les patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans) atteints de DIP.

Les résultats des études cliniques ont indiqué des profils de sécurité similaires dans la population pédiatrique et adulte, notamment en termes de nature, de fréquence, de sévérité et de réversibilité des effets indésirables.

PIDC

HyQvia n'a pas été évalué lors d'études cliniques menées chez des enfants et des adolescents (âgés de 0 à 18 ans) atteints de PIDC.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les conséquences d'un surdosage sont inconnues.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique (immunoglobuline humaine normale) : sérums immuns et immunoglobulines : immunoglobulines, humaines normales, code ATC : J06BA01

Mécanisme d'action

L'Ig à 10 % est responsable de l'effet thérapeutique de ce médicament. La rHuPH20 facilite quant à elle la dispersion et l'absorption de l'Ig à 10%.

L'immunoglobuline humaine normale contient essentiellement des immunoglobulines de type G (IgG), qui représentent un large spectre d'anticorps opsonisants et neutralisants contre les agents infectieux. L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. En général, elle est préparée à partir de pools de plasma humain provenant d'un minimum de 1 000 dons. La répartition des sous-classes d'IgG est proportionnelle à celle du plasma humain natif. Des doses appropriées d'immunoglobuline humaine normale sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux d'IgG anormalement bas. Le mécanisme d'action dans les indications autres que le traitement substitutif n'est pas entièrement élucidé mais inclut des effets immunomodulateurs.

La hyaluronidase humaine recombinante est une forme recombinante et soluble de la hyaluronidase humaine qui augmente la perméabilité du tissu sous-cutané par une dépolymérisation temporaire de l'acide hyaluronique. L'acide hyaluronique est un polysaccharide présent dans la matrice intercellulaire du tissu conjonctif. Il est dépolymérisé par l'enzyme hyaluronidase naturelle. Contrairement aux composants structurels stables de la matrice interstitielle, l'acide hyaluronique se renouvelle très rapidement et sa demi-vie est d'environ 0,5 jour. La rHuPH20 de HyQvia agit localement. Les effets de la hyaluronidase sont réversibles et la perméabilité du tissu sous-cutané est restaurée dans les 24 à 48 heures.

Efficacité et sécurité cliniques

DIP

L'efficacité et la sécurité d'HyQvia ont été évaluées lors d'une étude de phase 3 (160603) menée sur 83 patients atteints de DIP. Ces patients ont été traités avec ce produit à intervalles de 3 ou 4 semaines pendant 12 mois au total (après une brève période de titration). La dose était basée sur le traitement précédent par Ig à 10 % par voie intraveineuse (320 à 1 000 mg/kg de poids corporel/4 semaines) et adaptée à chaque patient afin d'assurer un taux d'IgG adéquat pendant toute l'étude.

Les résultats de l'étude ont démontré un taux d'infections bactériennes graves aiguës validé de 0,025 par an pendant le traitement par HyQvia (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 99 % : 0,046). Le taux d'infection global était moins élevé pendant le traitement par HyQvia que pendant les 3 mois d'administration par voie intraveineuse d'Ig à 10 % : l'estimation ponctuelle du taux annualisé de l'ensemble des infections était 2,97 (IC à 95 % : 2,51 à 3,47) pour HyQvia et 4,51 (IC à 95 % : 3,50 à 5,69) pour l'Ig à 10 % en intraveineuse.

La quasi-totalité des sujets ont pu atteindre le même intervalle de dose avec HyQvia qu'avec l'administration par voie intraveineuse. Soixante-dix-huit (78) sujets sur 83 (94 %) ont atteint la même dose avec un intervalle de traitement de 3 ou 4 semaines, tandis qu'un sujet est passé de 4 à 3 semaines, un autre de 4 à 2 semaines et un autre de 3 à 2 semaines (2 sujets ont quitté l'étude pendant la période de titration).

Le nombre médian de sites de perfusion par mois avec HyQvia était de 1,09, un nombre légèrement inférieur à celui de l'Ig à 10 % par voie intraveineuse dans cette étude (1,34) et nettement inférieur à celui de l'étude de l'administration sous-cutanée de l'Ig à 10 % (21,43).

Soixante-six (66) patients qui ont terminé l'étude pivot de phase 3 ont participé à une étude d'extension (160902) portant sur l'évaluation de la sécurité, de la tolérance et de l'efficacité à long terme d'HyQvia en cas de DIP. L'exposition combinée totale des patients atteints de DIP dans les deux études était de 187,69 patients-années ; l'exposition la plus longue chez les adultes était de 3,8 ans et chez les patients pédiatriques de 3,3 ans.

PIDC

Étude 161403 (ADVANCE-1) :

Dans une étude multicentrique de phase 3, randomisée et contrôlée par placebo, 132 sujets adultes atteints de PIDC ont fait l'objet d'une évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de la tolérance d'HyQvia en tant que traitement d'entretien pour prévenir les rechutes qui prévoit l'auto-perfusion d'une dose thérapeutique totale toutes les 2 à 4 semaines. L'étude a porté sur des sujets âgés de ≥ 18 ans (hommes ou femmes) au moment de la sélection et ayant reçu un diagnostic documenté de PIDC certaine ou probable selon les critères 2010 de la Fédération européenne des sociétés de neurologie/de la Société des nerfs périphériques (*European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society - EFNS/PNS*). Tous les sujets éligibles avaient répondu à un traitement par IgG dans le passé (résolution partielle ou complète des symptômes et déficits neurologiques) et recevaient une dose stable de traitement par IgIV comprise dans la plage de doses équivalente à une dose mensuelle cumulée de 0,4 à 2,4 g/kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse pendant au moins 12 semaines avant la sélection. Le critère d'évaluation principal était la proportion de sujets ayant subi une rechute, définie comme une augmentation de ≥ 1 point par rapport au score initial avant le traitement SC dans 2 scores d'invalidité consécutifs ajustés de la cause et du traitement de la neuropathie inflammatoire (INCAT) obtenus à moins de sept jours d'intervalle. L'analyse du critère d'évaluation principal, qui s'est appuyée sur des stratégies *a posteriori* pour traiter les événements intercurrents et les valeurs relatives aux résultats manquants à l'aide d'une technique d'imputation multiple, a révélé un taux de rechute de 15,5 % (IC à 95 % : 8,36, 26,84) dans

le groupe HyQvia et de 31,7 % (IC à 95 % : 21,96, 43,39) dans le groupe placebo. La différence de traitement était de -16,2 (IC à 95 % : -29,92, -1,27) en faveur de HyQvia par rapport au placebo.

Population pédiatrique

DIP

Dans les études pivots, HyQvia a été évalué chez 24 patients pédiatriques, dont 13 patients âgés de 4 à < 12 ans et 11 âgés de 12 à < 18 ans, qui ont été traités pendant maximum 3,3 ans ; l'expérience de sécurité globale était équivalente à 48,66 patients-années (comme décrit à la rubrique Efficacité et sécurité clinique). Aucune différence notable n'a été observée en termes d'effets pharmacodynamiques ni d'efficacité et de sécurité d'HyQvia entre les patients pédiatriques et adultes. Voir rubriques 4.2 et 4.8.

Le médicament a été évalué chez 42 patients pédiatriques (âge de 2 à < 18 ans), au cours d'une étude de phase 4, non contrôlée, multicentrique menée chez des patients pédiatriques qui avaient reçu un traitement par immunoglobuline au préalable. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les patients pédiatriques atteints de DIP.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec HyQvia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des DIP en tant que modèle de traitement substitutif (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PIDC

HyQvia n'a pas été évalué lors d'études cliniques menées chez des enfants et des adolescents (âgés de 0 à 18 ans) atteints de PIDC.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration sous-cutanée d'HyQvia chez les patients atteints de DIP, les taux sériques d'IgG maximum sont atteints dans la circulation du sujet après environ 3 à 5 jours.

Les IgG et les complexes d'IgG sont métabolisés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

DIP

Le profil pharmacocinétique (PK) d'HyQvia a été évalué lors d'études cliniques (160601, 160602 et 160603) chez des patients atteints de DIP et âgés de 12 ans ou plus. Les résultats des études cliniques sur les DIP démontrent que les taux sériques résiduels d'IgG peuvent être maintenus à l'aide de schémas posologiques de 320 à 1 000 mg/kg/4 semaines administrés à intervalles de 3 ou 4 semaines.

Les résultats pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau suivant et comparés aux données relatives à l'administration d'Ig à 10 % par voie intraveineuse provenant de la même étude.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques d'HyQvia comparés à l'Ig à 10 % par voie intraveineuse

Paramètre	HyQvia Médiane (IC à 95 %) N=60	IgIV à 10 % Médiane (IC à 95 %) N=68
C _{max} [g/L]	15,5 (14,5 ; 17,1)	21,9 (20,7 ; 23,9)
C _{min} [g/L]	10,4 (9,4 à 11,2)	10,1 (9,5 à 10,9)
AUC par semaine [g*jours/L]	90,52 (83,8 à 98,4)	93,9 (89,1 à 102,1)

T _{max} [jours]	5,0 (3,3 à 5,1)	0,1 (0,1 à 0,1)
Clairance ou clairance apparente [mL/kg/jour]	1,6 (1,4 à 1,79)	1,4 (1,2 à 1,4)
Demi-vie terminale [jours]	45,3 (41,0 à 60,2)	35,7 (32,4 à 40,4)

PIDC

Le profil pharmacocinétique complet d'HyQvia n'a pas été évalué lors de l'étude clinique (161403) menée chez des patients atteints de PIDC âgés de 18 ans et plus. Seuls les taux sériques résiduels d'IgG totales ont été évalués tout au long de l'étude. Globalement, pendant les périodes de traitement par HyQvia, les taux sériques résiduels d'IgG totales sont restés stables. Pour les sujets qui ont présenté une rechute et sont passés à un traitement par IgIV (n = 6), les taux sériques résiduels d'IgG totales sont également apparus stables tout au long des périodes de traitement par HyQvia ou IgIV.

Les taux sériques résiduels médians d'IgG totales dans la PIDC étaient d'environ 40 % supérieurs à ceux observés dans les DIP.

Population pédiatrique

DIP

Dans l'étude clinique portant sur HyQvia, aucune différence n'a été observée dans le taux résiduel plasmatique d'IgG entre les patients adultes et pédiatriques.

PIDC

HyQvia n'a pas été évalué lors d'études cliniques menées chez des enfants et des adolescents (âgés de 0 à 18 ans) atteints de PIDC.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des composants normaux du corps humain.

La sécurité de l'Ig à 10 % a été démontrée dans plusieurs études non cliniques. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction chez l'animal sont irréalisables en raison de l'induction du développement d'anticorps aux protéines hétérologues, à l'origine d'interférences.

Aucune étude à long terme sur l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène de la rHuPH20 n'a été réalisée. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez la souris, le lapin ni le singe cynomolgus exposés à des anticorps qui se lient à la rHuPH20 et à la hyaluronidase spécifique à l'espèce. Une infertilité réversible a été observée chez des cochons d'Inde mâles et femelles immunisés afin de produire des anticorps à la hyaluronidase. Néanmoins, les anticorps à la hyaluronidase n'ont pas influencé les fonctions de reproduction après immunisation de la souris, le lapin, le mouton ou le singe cynomolgus. Les effets des anticorps qui se lient à la rHuPH20 sur la fécondité de l'homme ou de la femme sont inconnus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon d'immunoglobuline humaine normale (Ig à 10 %)

Glycine

Eau pour préparations injectables

Flacon de hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)

Chlorure de sodium

Phosphate de sodium dibasique

Albumine humaine

Acide éthylène-diamine-tétracétique (EDTA) disodique

Chlorure de calcium

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon d'immunoglobuline humaine normale (Ig à 10 %)

25, 50, 100, 200 ou 300 mL de solution dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyl).

Flacon de hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)

1,25 ; 2,5 ; 5 ; 10 ou 15 mL de solution dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl).

Présentation :

Kit comprenant un flacon d'Ig à 10 % et un flacon de rHuPH20.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le médicament doit être amené à température ambiante avant utilisation. Ne pas utiliser d'appareil pour réchauffer, dont un four à micro-ondes.

L'Ig à 10 % est une solution limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. La rHuPH20 est une solution limpide et incolore.

Ce médicament se compose de 2 flacons. Les deux flacons doivent être inspectés visuellement afin de détecter d'éventuelles particules ou décolorations avant l'administration.

Les solutions troubles ou contenant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Ne pas agiter.

Ne pas mélanger les composants de HyQvia avant l'administration.

Ne pas utiliser de dispositif d'accès à évent pour aspirer la rHuPH20 des flacons.

Utiliser une technique aseptique lors de la préparation et de l'administration de HyQvia.

Au cas où plusieurs flacons du médicament Ig à 10 % ou de rHuPH20 sont nécessaires pour obtenir la dose requise pour la perfusion, l'Ig à 10% et/ou la rHuPH20 doivent être préparées séparément dans des poches à perfusion distinctes avant administration. Les flacons partiellement utilisés doivent être jetés.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne, Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/840/001
EU/1/13/840/002
EU/1/13/840/003
EU/1/13/840/004
EU/1/13/840/005

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 mai 2013

Date de renouvellement : 8 janvier 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités et interventions de pharmacovigilance requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la mise sur le marché (le cas échéant) de HyQvia dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu et de la forme du programme d'éducation, incluant les moyens de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

L'objectif du matériel éducatif est d'assurer la séquence d'administration appropriée de HyQvia et de ses excipients, afin d'atténuer le risque d'erreur d'administration du médicament chez les patients qui le reçoivent à domicile.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché garantira que tous les professionnels de santé et tous les patients susceptibles d'utiliser HyQvia aient accès/reçu le matériel éducatif suivant, dans chaque État membre dans lequel HyQvia est commercialisé :

- **Matériel d'information destiné aux médecins**
- **Dossier d'information destiné aux patients**

Matériel d'information destiné aux médecins :

- Le Résumé des caractéristiques du produit
- Guide pour les professionnels de santé

Guide pour les professionnels de santé :

- Informations sur HyQvia, notamment l'indication approuvée selon le RCP.
- Description détaillée des procédures d'administration pour la perfusion de HyQvia avec un pousse-seringue et avec une pompe à perfusion, avec des conseils à souligner au patient à chaque étape du processus.
 - Préparation et administration adéquates de HyQvia (c.-à-d. perfusion du flacon de hyaluronidase humaine recombinante (HY) avant le flacon d'immunoglobuline humaine normale à 10 % (IG))
 - Respect des techniques d'asepsie
 - Identification des premiers signes et symptômes d'événements indésirables potentiels (p. ex. réactions locales au site de perfusion, réactions d'hypersensibilité de type allergique) et des mesures à prendre si de telles réactions surviennent, notamment le moment auquel il faut contacter le professionnel de santé
- Les patients ou leurs aidants devront démontrer au professionnel de santé formateur leur capacité à administrer HyQvia avec succès. Les techniques appropriées devront être revues à intervalles réguliers.
- L'importance de rapporter toute réaction indésirable telle que des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité de type allergique.

Dossier d'information destiné aux patients :

- Notice
- Un guide destiné aux patients/aux aidants
- Un carnet patient
- **Guide destiné aux patients/aux aidants :**
 - Une description détaillée, étape par étape, de la préparation et de la technique d'administration correctes en vue de la perfusion de HyQvia.

- Une description détaillée pour l'auto-administration, de la perfusion de HyQvia avec un pousse-seringue ou une pompe à perfusion.
 - Une description du/des risque(s) associé(s) à l'utilisation de HyQvia, à savoir : réactions locales au site de perfusion et réactions d'hypersensibilité de type allergique (signes et symptômes).
 - Recommandations pour la prise en charge des événements indésirables potentiels associés au traitement par HyQvia ainsi que le moment auquel il faut contacter le professionnel de santé.
 - Importance de rapporter les événements indésirables et instructions sur la manière de les rapporter.
 - Le site internet propose des animations sur lesquelles il est possible de cliquer pour guider les patients au cours de la séquence d'administration.
- **Carnet patient :**
 - Un carnet de perfusion sera fourni pour documenter l'heure, la date, la dose, l'emplacement du site de perfusion et toute réaction que le patient éprouve.
 - Le carnet de perfusion comportera aussi une description de précaution(s) à prendre pour minimiser les événements indésirables potentiels associés à l'utilisation de HyQvia.
 - Le carnet de perfusion contribuera à faciliter le suivi régulier de l'état de santé du patient et à faciliter les discussions avec le professionnel de santé qui le suit.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G ET 30 G)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HyQvia 100 mg/mL solution pour perfusion par voie sous-cutanée
immunoglobuline humaine normale

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Flacon d'immunoglobuline humaine normale : 100 mg/ml, dont au moins 98 % d'IgG
Teneur maximale en immunoglobuline A (IgA) : 140 microgrammes/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Flacon d'immunoglobuline humaine normale : glycine, eau pour préparations injectables.

Flacon de hyaluronidase humaine recombinante : hyaluronidase humaine. Chlorure de sodium, phosphate de sodium, albumine humaine, acide éthylène-diamine tétracétique disodique, chlorure de calcium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion par voie sous-cutanée

1 flacon d'immunoglobuline humaine normale

2,5 g / 25 mL

5 g / 50 mL

10 g / 100 mL

20 g / 200 mL

30 g / 300 mL

1 flacon de hyaluronidase humaine recombinante

1,25 mL

2,5 mL

5 mL

10 mL

15 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée uniquement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter.
Ne pas mélanger les 2 flacons avant l'administration.
Perfuser d'abord la hyaluronidase humaine recombinante.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienne, Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/840/001 2,5 g/25 mL
EU/1/13/840/002 5 g/50 mL
EU/1/13/840/003 10 g/100 mL
EU/1/13/840/004 20 g/200 mL
EU/1/13/840/005 30 g/300 mL

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

HyQvia 100 mg/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON IMMUNOGLOBULINE HUMAINE NORMALE (5 G, 10 G, 20 G ET 30 G)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HyQvia 100 mg/mL perfusion par voie sous-cutanée
immunoglobuline humaine normale

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Immunoglobuline : 100 mg/ml, dont au moins 98 % d'IgG
Teneur maximale en immunoglobuline A (IgA) : 140 microgrammes/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycine, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Perfusion par voie sous-cutanée.

1 flacon

5 g / 50 mL

10 g / 100 mL

20 g / 200 mL

30 g / 300 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée uniquement.

Perfuser après la hyaluronidase.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienne, Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/840/002 5 g/50 mL
EU/1/13/840/003 10 g/100 mL
EU/1/13/840/004 20 g/200 mL
EU/1/13/840/005 30 g/300 mL

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON D'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE NORMALE (2,5 G)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

HyQvia 100 mg/mL perfusion par voie sous-cutanée
immunoglobuline humaine normale
Voie SC uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfuser après la hyaluronidase.

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,5 g / 25 mL

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE HYALURONIDASE HUMAINE RECOMBINANTE
(2,5 ML, 5 ML, 10 ML, 15 ML)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Perfusion par voie sous-cutanée pour HyQvia
hyaluronidase
Voie sous-cutanée uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfuser en première position.
Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,5 mL
5 mL
10 mL
15 mL

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE HYALURONIDASE HUMAINE RECOMBINANTE (1,25 ML)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Perfusion par voie sous-cutanée pour HyQvia
hyaluronidase
Voie SC uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfuser en première position.

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,25 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

HyQvia 100 mg/mL solution pour perfusion par voie sous-cutanée immunoglobuline humaine normale

Veillez lire cette notice attentivement avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que HyQvia et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser HyQvia ?
3. Comment utiliser HyQvia ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver HyQvia ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que HyQvia et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que HyQvia ?

HyQvia contient 2 solutions pour perfusion (goutte-à-goutte) sous la peau (par voie SC). Il est fourni dans une boîte contenant :

- un flacon d'immunoglobuline humaine normale à 10 % (le principe actif)
- un flacon de hyaluronidase humaine recombinante (une substance qui aide l'immunoglobuline humaine normale à 10 % à atteindre votre sang).

L'immunoglobuline humaine normale à 10 % fait partie d'une classe de médicaments appelés « immunoglobulines humaines normales ». Les immunoglobulines sont également connues sous le nom d'anticorps, et sont présentes dans le sang des personnes saines. Les anticorps font partie du système immunitaire (défenses naturelles du corps) et aident votre organisme à combattre les infections.

Quel est le mécanisme d'action d'HyQvia ?

La hyaluronidase humaine recombinante est une protéine qui facilite la perfusion (administration goutte-à-goutte) des immunoglobulines sous la peau et leur diffusion dans la circulation sanguine.

Le flacon d'immunoglobulines a été préparé à partir du sang de donneurs sains. Les immunoglobulines sont produites par le système immunitaire du corps humain. Elles aident votre organisme à combattre les infections causées par les bactéries et les virus ou à maintenir l'équilibre de votre système immunitaire (appelé l'immunomodulation). Ce médicament agit exactement de la même manière que les immunoglobulines naturellement présentes dans le sang.

Dans quel cas HyQvia est-il utilisé ?

Traitement substitutif chez les adultes et les enfants (âgés de 0 à 18 ans)

HyQvia est utilisé chez des patients dont le système immunitaire est faible, qui ne possèdent pas suffisamment d'anticorps dans le sang et ont tendance à souffrir souvent d'infections, y compris dans les groupes suivants :

- patients dont la capacité innée à produire des anticorps est réduite ou inexistante (immunodéficiences primaires).
- patients atteints d'infections sévères ou récurrentes dues à un système immunitaire affaibli en raison d'autres pathologies ou traitements (déficit immunitaire secondaire).

Des doses régulières et suffisantes d'HyQvia peuvent faire augmenter les taux anormalement bas d'immunoglobulines dans votre sang jusqu'à ce qu'ils atteignent des taux normaux (traitement substitutif).

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans)

HyQvia est utilisé chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), une forme de maladie auto-immune. La PIDC se caractérise par une inflammation chronique des nerfs périphériques qui entraîne une faiblesse musculaire et/ou un engourdissement, principalement dans les jambes et les bras. On pense que le système de défense de l'organisme attaque les nerfs périphériques et provoque une inflammation et des lésions nerveuses. On suppose que les immunoglobulines présentes dans HyQvia aident à protéger les nerfs contre les dommages causés par le système immunitaire.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser HyQvia ?

N'injectez ou ne perfusez jamais HyQvia

- si vous êtes allergique aux immunoglobulines, à la hyaluronidase, à la hyaluronidase recombinante ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6, « Contenu de l'emballage et autres informations ».
- si vous avez des anticorps contre l'immunoglobuline de type A (IgA) dans le sang. Cela peut se produire si vous souffrez d'un déficit en IgA. Étant donné que HyQvia contient des traces d'IgA, vous pouvez présenter une réaction allergique.
- dans un vaisseau sanguin (par voie intraveineuse) ou dans un muscle (par voie intramusculaire).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser HyQvia.

- ▶ Informez votre médecin ou professionnel de santé avant le traitement si l'un des cas énumérés ci-dessous s'applique à vous :
- Vous pouvez être allergique aux immunoglobulines sans le savoir. Des réactions allergiques telles qu'une chute soudaine de la pression artérielle ou un choc anaphylactique (chute brutale de la pression artérielle accompagnée d'autres symptômes tels que le gonflement de la gorge, des difficultés à respirer et un rash cutané) sont rares mais peuvent occasionnellement survenir, même si vous n'avez encore jamais eu de problèmes avec des traitements similaires reçus précédemment. Vous présentez un risque accru de réactions allergiques si vous souffrez de déficit en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA. Les signes ou symptômes de ces réactions allergiques rares englobent :
 - des sensations d'étourdissement, de vertiges ou un évanouissement,

- un rash cutané et des démangeaisons, un gonflement de la bouche ou de la gorge, des difficultés à respirer, une respiration sifflante,
 - une fréquence cardiaque anormale, une douleur dans la poitrine, une coloration bleue des lèvres ou des doigts et des orteils,
 - des troubles de la vision.
- ▶ Si vous constatez l'apparition de l'un de ces signes pendant la perfusion, informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère. Il ou elle décidera s'il convient de ralentir la vitesse de la perfusion ou de l'interrompre totalement.

Votre médecin ou infirmier/ère perfusera d'abord HyQvia lentement et vous surveillera attentivement au cours des premières perfusions afin de détecter et de traiter immédiatement toute réaction allergique éventuelle.

- Votre médecin prendra des précautions particulières si vous êtes en surpoids, êtes âgé(e), êtes diabétique, êtes alité(e) depuis longtemps, souffrez d'hypertension, présentez un faible volume sanguin (hypovolémie), souffrez de problèmes touchant vos vaisseaux sanguins (maladies vasculaires), avez une tendance accrue à faire des caillots de sang (thrombophilie ou épisodes thrombotiques) ou souffrez d'une maladie ou d'une affection qui entraîne un épaissement de votre sang (hyperviscosité sanguine). Dans ces circonstances, et bien que cela ne soit que très rare, les immunoglobulines peuvent augmenter le risque de crise cardiaque (infarctus du myocarde), d'accident vasculaire cérébral, de caillots de sang dans les poumons (embolie pulmonaire) ou d'obstruction d'un vaisseau sanguin dans la jambe.
- ▶ Si vous constatez l'apparition de l'un de ces signes ou symptômes, notamment un essoufflement, une douleur, un gonflement d'un membre ou une douleur thoracique pendant la perfusion, informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère. Il ou elle décidera s'il convient de ralentir la vitesse de la perfusion ou de l'interrompre totalement.

Votre médecin ou infirmier/ère vous surveillera attentivement tout au long des perfusions afin de détecter et de traiter immédiatement tout événement thromboembolique.

- Vous recevrez ce médicament à hautes doses sur 1 ou 2 jours, et si votre groupe sanguin est A, B ou AB et vous présentez une maladie inflammatoire sous-jacente. Dans ces circonstances, il a été fréquemment rapporté que les immunoglobulines augmentent le risque de destruction des globules rouges (hémolyse).
 - Des cas d'inflammation des membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière (syndrome de méningite aseptique) ont été rapportés en association avec un traitement par immunoglobulines.
- ▶ Si vous constatez l'apparition de l'un de ces signes ou symptômes, notamment des maux de tête sévères, une raideur de la nuque, une somnolence, de la fièvre, une photophobie, des nausées et des vomissements après la perfusion, informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère.

Votre médecin décidera si des examens supplémentaires sont nécessaires et si le traitement par HyQvia doit être poursuivi.

Vitesse de perfusion

Il est très important de perfuser le médicament à la vitesse correcte. Votre médecin ou infirmier/ère vous indiquera la vitesse adéquate à utiliser lors de la perfusion d'HyQvia à domicile (voir rubrique 3, « **Comment utiliser HyQvia** »).

Surveillance pendant la perfusion

Certains effets indésirables risquent d'apparaître plus fréquemment si :

- vous recevez HyQvia pour la première fois.
- vous avez reçu une autre immunoglobuline auparavant et vous venez de passer à HyQvia.

- le traitement a été interrompu pendant une longue période (par ex., plus de 2 ou 3 intervalles de perfusion) depuis la dernière perfusion d'HyQvia.
 - ▶ Dans ces circonstances, vous serez surveillé attentivement pendant la première perfusion et l'heure suivant la fin de l'administration.

Dans tous les autres cas, vous devrez être surveillé pendant la perfusion et pendant au moins les 20 minutes suivant la fin de l'administration au cours des premières perfusions d'HyQvia.

Traitement à domicile

Avant de commencer un traitement à domicile, vous devez désigner une personne comme accompagnant, qui sera formée (tout comme vous) à détecter les premiers signes d'effets secondaires, en particulier de réactions allergiques. Cet accompagnant vous aidera à surveiller la survenue d'effets indésirables potentiels. Pendant la perfusion, vous devez être attentif aux premiers signes d'effets indésirables (pour plus de détails, voir rubrique 4, « **Effets indésirables éventuels** »).

- ▶ Le cas échéant, vous (ou votre accompagnant) devez interrompre immédiatement la perfusion et appeler un médecin.
- ▶ En présence d'un effet indésirable grave, vous (ou votre accompagnant) devez demander immédiatement un traitement d'urgence.

Propagation d'infections localisées

Ne perfusez pas HyQvia dans ou autour d'une zone infectée ou gonflée et rouge car cela pourrait entraîner la propagation d'une infection.

Aucune modification à long terme (chronique) de la peau n'a été observée lors des études cliniques. Tout cas d'inflammation chronique, d'excroissance (nodule) ou d'inflammation apparaissant sur le site de perfusion et persistant plus de quelques jours doit être signalé à votre médecin.

Influence sur les tests sanguins

HyQvia contient de nombreux anticorps différents, dont certains peuvent altérer les tests sanguins (tests sérologiques).

- ▶ Veuillez informer votre médecin de votre traitement par HyQvia avant tout test sanguin.

Informations sur la composition d'HyQvia

L'immunoglobuline humaine normale à 10 % d'HyQvia et la sérum-albumine humaine (un composant de la hyaluronidase humaine recombinante) sont extraites du plasma humain (la partie liquide du sang). Lorsque des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, des mesures de prévention de la transmission d'agents infectieux aux patients sont mises en place. Ces mesures comprennent :

- la sélection soigneuse des donneurs de sang et de plasma de façon à exclure les donneurs risquant d'être porteurs d'infections et
- le contrôle de chaque don et pool de plasma afin de détecter tout signe de virus/d'infection.

Les fabricants de ces produits mettent également en œuvre dans leur procédé de fabrication des étapes d'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission de maladies infectieuses ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents, ainsi qu'aux autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises lors de la fabrication d'HyQvia sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, et pour le virus non enveloppé de l'hépatite A et du parvovirus B19.

Les immunoglobulines ne sont pas associées aux infections par le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19, probablement grâce aux anticorps protecteurs présents dans ce produit.

- ▶ Il est fortement recommandé de consigner les informations suivantes dans votre carnet de traitement à chaque utilisation d'HyQvia :
 - la date d'administration,
 - le numéro de lot du médicament, et
 - le volume injecté, le débit de perfusion ainsi que les sites de perfusion et leur nombre.

Enfants et adolescents

Traitement substitutif

Les indications, la posologie et la fréquence de perfusion des adultes s'appliquent également aux enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans).

Traitement immunomodulateur chez les patients atteints de PIDC

La sécurité et l'efficacité d'HyQvia n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) atteints de PIDC.

Autres médicaments et HyQvia

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vaccinations

HyQvia peut réduire l'effet de certains vaccins à virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Par conséquent, après l'administration d'HyQvia, vous devez respecter un intervalle de 3 mois avant de pouvoir recevoir certains vaccins. Dans le cas du vaccin contre la rougeole, cette période d'attente peut atteindre 1 an après l'administration d'HyQvia.

- ▶ Informez le médecin ou l'infirmier/ère administrant votre vaccin de votre traitement par HyQvia.

Grossesse, allaitement et fertilité

Les données concernant les effets de l'utilisation à long terme de la hyaluronidase humaine recombinante sur la grossesse, l'allaitement et la fertilité sont limitées. Les femmes enceintes ou allaitantes doivent utiliser HyQvia uniquement après avoir consulté un médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pendant le traitement avec HyQvia, les patients peuvent présenter des effets indésirables (par exemple, vertiges ou nausées) susceptibles d'affecter la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le cas échéant, vous devez attendre que les réactions disparaissent.

HyQvia contient du sodium

Ce médicament contient entre 5,0 et 60,5 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table) dans chaque flacon de hyaluronidase humaine recombinante de HyQvia. Cela correspond à une quantité comprise entre 0,25 et 3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal en sodium recommandé pour un adulte. Le composant Ig10% ne contient quasiment pas de sodium.

3. Comment utiliser HyQvia

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

HyQvia doit être perfusé sous la peau (par voie sous-cutanée ou SC).

Le traitement par HyQvia sera démarré par votre médecin ou infirmier/ère, mais vous serez peut-être autorisé à utiliser le médicament à domicile après avoir reçu les premières perfusions sous surveillance médicale et après avoir suivi (vous et/ou votre accompagnant) une formation adéquate. Vous déciderez, en accord avec votre médecin, si vous pouvez utiliser HyQvia à domicile. Ne commencez pas le traitement par HyQvia à domicile avant d'avoir reçu les instructions complètes.

Posologie

Traitement substitutif

Votre médecin calculera la dose correcte pour vous en fonction de votre poids corporel, de vos éventuels traitements antérieurs et de votre réponse au traitement. La dose de départ recommandée est de 400 à 800 mg de principe actif par kg par mois. Au début, vous recevrez un quart de cette dose à intervalles d'une semaine. Elle sera progressivement augmentée à intervalles de 3 à 4 semaines au cours des perfusions suivantes. Il peut arriver que votre médecin recommande de fractionner les doses plus importantes et de les administrer simultanément sur 2 sites. Votre médecin peut également ajuster votre dose en fonction de votre réponse au traitement.

Traitement immunomodulateur

Votre médecin calculera la dose correcte pour vous en fonction des traitements antérieurs que vous avez pu recevoir et de votre réponse au traitement. Le traitement commence généralement 1 ou 2 semaines après votre dernière perfusion d'immunoglobulines, administrée par voie sous-cutanée à la dose hebdomadaire équivalente calculée. Votre médecin peut ajuster la dose et la fréquence en fonction de votre réponse au traitement.

Si la dose quotidienne maximale est dépassée (> 120 g) ou si vous ne tolérez pas le volume de perfusion d'immunoglobuline, la dose peut être fractionnée et administrée sur plusieurs jours, en laissant un intervalle de 48 à 72 heures entre les doses pour permettre une bonne absorption ; l'administration de hyaluronidase doit également être fractionnée de façon appropriée.

Début du traitement

Votre traitement sera démarré par un médecin ou un infirmier/ère expérimenté(e) dans le traitement des patients présentant un système immunitaire affaibli (déficit immunitaire) et une PIDC dans l'encadrement des patients traités à domicile. Vous serez suivi attentivement pendant toute la perfusion et pendant au moins une heure après la fin de la perfusion afin d'évaluer votre tolérance. Au début, le médecin ou l'infirmier/ère utilisera une vitesse de perfusion lente, puis l'augmentera progressivement pendant la première perfusion et les suivantes. Une fois que le médecin ou l'infirmier/ère aura défini la dose et la vitesse de perfusion qui vous conviennent, vous pourrez vous administrer le traitement vous-même, à domicile.

Traitement à domicile

N'utilisez pas HyQvia à domicile avant d'avoir reçu des instructions et une formation de la part de votre professionnel de santé.

Vous apprendrez :

- les techniques de perfusion stériles (aseptiques),
- l'utilisation d'une pompe à perfusion ou d'un pousse-seringue (si nécessaire),

- la tenue d'un carnet de traitement et
- les mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves.

Vous devez respecter scrupuleusement les instructions de votre médecin concernant la dose, la vitesse de perfusion et le calendrier de perfusion d'HyQvia afin d'assurer l'efficacité du traitement.

Les débits de perfusion suivants de l'Ig à 10 % sont recommandés par site de perfusion :

Intervalle/minutes	Patients < 40 kg		Patients ≥ 40 kg	
	2 premières perfusions (mL/heure/site de perfusion)	2 à 3 perfusions suivantes (mL/heure/site de perfusion)	2 premières perfusions (mL/heure/site de perfusion)	2 à 3 perfusions suivantes (mL/heure/site de perfusion)
10 minutes	5	10	10	10
10 minutes	10	20	30	30
10 minutes	20	40	60	120
10 minutes	40	80	120	240
Reste de la perfusion	80	160	240	300

Les débits de perfusion ci-dessus sont pour un seul site de perfusion. Si le patient a besoin de 2 ou 3 sites de perfusion, les débits de perfusion peuvent être ajustés en conséquence (c'est-à-dire doublés ou triplés en fonction du débit de perfusion maximal de la pompe).

Si une fuite au site de perfusion se produit

Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ière si une autre taille d'aiguille ne vous conviendrait pas mieux.

Tout changement de taille d'aiguille doit être supervisé par le médecin traitant.

Si vous avez utilisé plus d'HyQvia que vous n'auriez dû




Si vous pensez avoir utilisé plus d'HyQvia que vous n'auriez dû, adressez-vous à votre médecin dès que possible.

Si vous oubliez d'utiliser HyQvia

Ne perfusez pas de dose double d'HyQvia pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous pensez avoir oublié de prendre une dose, contactez votre médecin dès que possible.

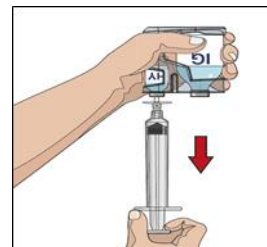
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Vous trouverez des instructions d'utilisation détaillées à la rubrique suivante.

<p>1. Retirez HyQvia de la boîte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laissez les flacons revenir à température ambiante. Cela peut prendre jusqu'à 60 minutes. Ne pas utiliser d'appareil pour réchauffer, dont un four à micro-ondes. • Ne chauffez pas et n'agitez pas HyQvia. • <i>Vérifiez chaque flacon d'HyQvia avant utilisation :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Date de péremption : ne les utilisez pas après la date de péremption. • Couleur : <ul style="list-style-type: none"> ○ La hyaluronidase humaine recombinante doit être limpide et incolore. ○ L'immunoglobuline humaine normale à 10 % doit être limpide et incolore ou jaune pâle. ○ Si l'une des solutions est trouble ou contient des particules, ne l'utilisez pas. • Capuchon : le kit à double flacons est muni d'un capuchon protecteur violet. N'utilisez pas le produit en l'absence du capuchon. 	
<p>2. Rassemblez tous les éléments fournis : Ayez sous la main <i>tous les éléments</i> nécessaires à votre perfusion. Ces éléments englobent : un ou plusieurs kits à double flacon d'HyQvia, des éléments de perfusion (kit d'aiguille sous-cutanée, conteneur de solution (poche ou seringue), ruban adhésif et pansement stérile transparent, tubulure de pompe, dispositifs de transfert, seringues, gaze et ruban adhésif), conteneur pour objets pointus, pompe, carnet de traitement et autres éléments selon les besoins.</p>	
<p>3. Préparez un espace de travail propre.</p>	
<p>4. Lavez-vous les mains : Lavez-vous les mains soigneusement. Placez tous les éléments à portée de main et déballez-les comme indiqué par votre professionnel de santé.</p>	
<p>5. Ouvrez le ou les kits à double flacons d'HyQvia :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez le(s) capuchon(s) de protection violet(s) et assurez-vous que les capuchons bleus des flacons soient enlevés. Si ce n'est pas le cas, retirez manuellement les capuchons bleus pour exposer les bouchons des flacons. • Préparez le transfert de la hyaluronidase humaine recombinante contenue dans HyQvia en frottant chaque bouchon de flacon avec une compresse imbibée d'alcool (si demandé), puis laissez-les sécher à l'air libre au moins 30 secondes. 	

6. Préparez le flacon de hyaluronidase humaine recombinante (HY) :

- Retirez la plus petite seringue stérile de l'emballage et fixez-la à une aiguille ou un perforateur sans événement (dispositif).
- Tirez sur le piston, remplissez la plus petite seringue d'une quantité d'air équivalente à la quantité de hyaluronidase humaine recombinante présente dans le ou les flacons HY.
- Retirez le capuchon du dispositif de transfert (aiguille ou perforateur sans événement).
- Insérez la pointe de ce dernier au centre du bouchon du flacon et enfoncez-le vers le bas à la verticale. Injectez l'air dans le flacon.
- Retournez le flacon, tout en y laissant le dispositif de transfert (aiguille ou perforateur sans événement) enfoncé. Ce dernier sera alors dirigé vers le haut.
- Aspirez tout le contenu du flacon de hyaluronidase humaine recombinante dans la seringue.
- Répétez l'étape 6 si vous avez besoin de plusieurs flacons de hyaluronidase humaine recombinante pour votre dose.
- Si possible, incorporez toute la quantité de hyaluronidase humaine recombinante nécessaire pour la dose entière d'IgG dans la même seringue.
- Dirigez la pointe de la seringue vers le haut et éliminez les bulles d'air en tapotant légèrement la seringue du doigt. Appuyez lentement et délicatement sur le piston pour éliminer l'air restant.



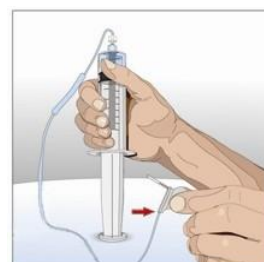
7. Préparez le kit d'aiguille avec la hyaluronidase humaine recombinante (HY) :

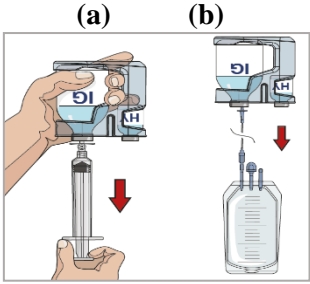
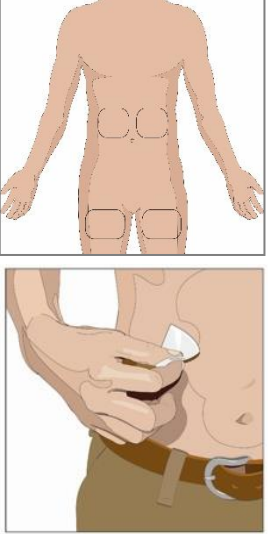
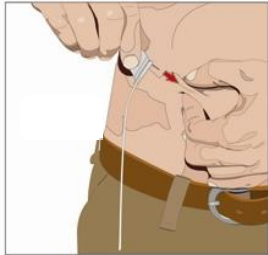
SI vous utilisez la méthode manuelle pour administrer la HY :

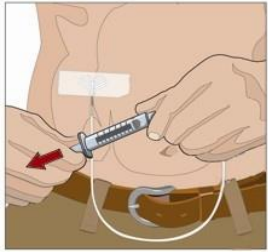
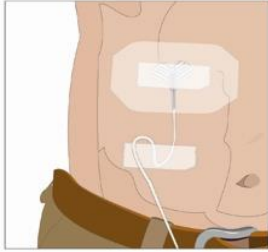
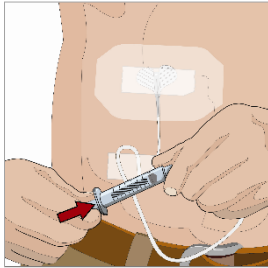


- Fixez la seringue remplie de hyaluronidase humaine recombinante au kit d'aiguille.
- Enfoncez le piston de la plus petite seringue pour éliminer l'air et remplir le kit d'aiguille à ailettes avec la hyaluronidase humaine recombinante.
 - *Remarque* : votre professionnel de santé peut recommander l'utilisation d'un raccord en « Y » (pour plusieurs sites) ou d'une autre configuration de kit d'aiguille.

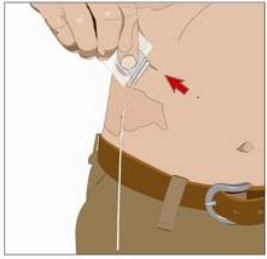
SI vous utilisez la méthode de la pompe pour administrer la HY :

- Fixez la seringue remplie de hyaluronidase humaine recombinante (HY) à la tubulure de la pompe et fixez le kit d'aiguille.
- Enfoncez le piston de la seringue (la taille peut varier en raison d'un plus grand volume) pour éliminer l'air et remplir la tubulure de la pompe et le kit d'aiguille jusqu'aux ailettes de l'aiguille avec la hyaluronidase humaine recombinante.



<p>8. Préparez le flacon d'immunoglobuline humaine normale à 10 % :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Préparez le transfert de l'immunoglobuline à 10% contenue dans HyQvia en frottant chaque bouchon de flacon avec une nouvelle compresse imbibée d'alcool (si demandé), puis laissez-les sécher à l'air libre au moins 30 secondes. • L'immunoglobuline humaine normale à 10 % d'HyQvia peut être perfusée <ul style="list-style-type: none"> ○ en regroupant le contenu des flacons dans une plus grande seringue (a) ou une poche à perfusion (b), conformément aux indications de votre professionnel de santé, en fonction de la pompe utilisée ; ou ○ directement depuis le flacon IG. Insérez le perforateur de la tubulure de pompe à évent ou un perforateur et une aiguille à évent dans le ou les flacons d'immunoglobuline humaine normale à 10 %. Remplissez la tubulure de la pompe d'administration et mettez-la de côté jusqu'à ce que la hyaluronidase humaine recombinante ait été administrée. • Si plusieurs flacons sont nécessaires pour une dose complète, percez les flacons suivants après que le premier flacon ait été entièrement administré. 	 <p>(a) (b)</p>
<p>9. Préparez la pompe : Respectez les instructions du fabricant en termes de préparation de la pompe.</p>	
<p>10. Préparez le site de perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choisissez un ou plusieurs sites de perfusion dans le centre ou la partie supérieure de l'abdomen ou de la cuisse. Voir illustration pour les emplacements de site de perfusion. <ul style="list-style-type: none"> ○ Sélectionnez des sites sur des côtés opposés du corps si vous devez perfuser des doses supérieures à 600 mL en deux sites distincts. ○ Si vous utilisez trois sites, les sites doivent être espacés de 10 cm. • Évitez les zones osseuses, les vaisseaux sanguins visibles, les cicatrices et toute zone enflammée ou infectée. • Alternez les sites de perfusion en choisissant différents côtés du corps lors de chaque perfusion. • Si votre professionnel de santé vous y invite, nettoyez le ou les sites de perfusion à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher (au moins 30 secondes). 	
<p>11. Insérez l'aiguille :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez le cache-aiguille. Saisissez fermement et pincez au moins 2 cm à 2,5 cm de peau entre deux doigts. • Insérez l'aiguille dans la peau entièrement jusqu'aux ailettes, d'un mouvement rapide et rectiligne à un angle de 90 degrés. Les ailettes de l'aiguille doivent reposer à plat sur la peau. • Fixez l'aiguille en place à l'aide de ruban adhésif stérile. • Répétez cette étape pour un second ou troisième site de perfusion éventuel. 	<p>Piquer à un angle de 90 degrés</p> 

<p>12. Vérifiez le placement correct de l'aiguille avant de démarrer la perfusion si votre professionnel de santé vous a demandé de le faire.</p>	
<p>13. Fixez l'aiguille sur la peau :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fixez la ou les aiguilles en place à l'aide d'un pansement stérile transparent. • Vérifiez occasionnellement le ou les sites de perfusion pendant la perfusion pour vérifier l'absence de déplacement ou de fuite. 	
<p>14. Administrez la perfusion de hyaluronidase humaine recombinante : Si plus d'un site est utilisé, répartissez le contenu de manière égale entre tous les sites.</p> <p>Si vous utilisez la méthode manuelle pour administrer la HY :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfoncez lentement le piston de la plus petite seringue contenant la hyaluronidase humaine recombinante à la vitesse de perfusion initiale d'environ 1 ou 2 mL par minute et augmentez la vitesse selon la tolérance. <p>Si vous utilisez la méthode de la pompe pour administrer la HY :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si vous utilisez une pompe, -préparez-la de manière à perfuser la hyaluronidase humaine recombinante à une vitesse de perfusion initiale de 60 à 120 mL/heure par site et augmentez la vitesse selon la tolérance. 	
<p>15. Administrez ensuite l'immunoglobuline humaine normale à 10 % : Après avoir perfusé la totalité de la plus petite seringue (hyaluronidase humaine recombinante), retirez la seringue de l'embout du kit d'aiguille/de la tubulure de la pompe. Fixez la tubulure de pompe au récipient/flacon d'Ig ou la plus grande seringue contenant de l'immunoglobuline humaine normale à 10 % au kit d'aiguille. Administrez l'immunoglobuline humaine normale à 10 % avec une pompe aux vitesses prescrites par votre professionnel de santé et commencez la perfusion.</p>	
<p>16. Rincez la tubulure de pompe lorsque la perfusion est terminée si votre professionnel de santé vous le demande :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si votre professionnel de santé vous l'a demandé, fixez une poche de solution de chlorure de sodium à la tubulure de pompe/au kit d'aiguille afin d'évacuer l'immunoglobuline humaine normale à 10 % jusqu'aux ailettes de l'aiguille. 	

<p>17. Retirez le kit d'aiguille :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez le kit d'aiguille en détachant tous les bords du pansement. • Tirez sur les ailettes de l'aiguille d'un mouvement rectiligne. • Pressez doucement une petite compresse de gaze sur le site d'injection et recouvrez-le d'un bandage de protection. • Jetez la ou les aiguilles dans le conteneur pour objets pointus. <ul style="list-style-type: none"> ○ Jetez ce conteneur conformément aux instructions qui l'accompagnent ou contactez votre professionnel de santé. 	
<p>18. Effectuez la traçabilité de la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décollez l'étiquette détachable du flacon d'HyQvia, qui comporte le numéro de lot et la date de péremption du produit, et collez-la dans votre carnet de traitement. • Notez la date, l'heure, la dose, le ou les sites de perfusion (pour vous aider à les alterner) et les réactions éventuelles après chaque perfusion. • Jetez l'éventuel produit inutilisé restant dans le flacon et les consommables conformément aux recommandations de votre professionnel de santé. • Assurez le suivi avec votre médecin selon ses instructions. 	

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains effets indésirables, tels que céphalée, frissons ou douleurs corporelles, peuvent être réduits en ralentissant la vitesse de perfusion.

Effets indésirables graves

Les perfusions de médicaments tels que HyQvia peuvent occasionnellement entraîner des réactions allergiques graves, mais rares. Vous pouvez ressentir une chute de tension soudaine et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique. Les médecins sont informés du risque d'apparition de ces effets indésirables et vous surveilleront pendant et après les premières perfusions.

Les signes ou symptômes typiques comprennent : des sensations d'étourdissement, de vertiges ou un évanouissement, un rash cutané et des démangeaisons, un gonflement dans la bouche ou la gorge, des difficultés à respirer, une respiration sifflante, une fréquence cardiaque anormale, une douleur dans la poitrine, une coloration bleue des lèvres ou des doigts et des orteils, des troubles de la vision.

- Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous constatez l'apparition de l'un de ces signes pendant la perfusion.
- En cas d'utilisation d'HyQvia à domicile, vous devez effectuer la perfusion en présence d'un accompagnant désigné, qui vous aidera à détecter l'apparition de réactions allergiques, à arrêter la perfusion et à chercher de l'aide au besoin.
- Voir également la rubrique 2 de cette notice concernant le risque de réactions allergiques et l'utilisation d'HyQvia à domicile.

Effets indésirables très fréquents (pouvant survenir au cours de plus d'une perfusion sur 10) :

Réactions locales au site de perfusion (incluent toutes les réactions au site de perfusion énumérées ci-dessous). Ces réactions disparaissent généralement en quelques jours.

Effets indésirables fréquents (pouvant survenir à une fréquence allant jusqu'à une perfusion sur 10) :

- céphalées
- nausées
- douleurs abdominales/abdomen sensible
- rougeur de la peau (érythème)
- réactions au site de perfusion, y compris douleur, gêne, sensibilité au toucher, rougeur, gonflement et démangeaisons
- sensation de chaud, fièvre
- faiblesse (asthénie), fatigue, manque d'énergie (léthargie) et sensation générale de malaise

Effets indésirables peu fréquents (peuvent survenir à une fréquence allant jusqu'à 1 perfusion sur 100) :

- sensation vertigineuse
- migraine
- sensations semblables à un engourdissement, des fourmillements, des picotements (paresthésie)
- tremblements
- fréquence cardiaque rapide (tachycardie)
- pression artérielle élevée (hypertension)
- gonflement du ventre (distension abdominale)
- diarrhée
- vomissements
- éruption cutanée
- démangeaisons (prurit)
- Rash avec démangeaisons (urticaire)
- douleurs musculaires (myalgie)
- douleurs articulaires (arthralgie)
- douleurs dorsales
- douleur dans les extrémités (y compris gêne dans les membres)
- douleur musculo-squelettique du thorax
- raideur articulaire
- réactions au site de perfusion (notamment altération de la couleur, contusion, rougeur [hématome], saignement [hémorragie], ponction de vaisseaux sanguins, masse [nodule], induration, gonflement [œdème], frissons, sensation de brûlure, éruption cutanée)
- gonflement génital

Effets indésirables rares (peuvent survenir à une fréquence allant jusqu'à 1 perfusion sur 1 000) :

- accident vasculaire cérébral
- pression artérielle basse (hypotension)
- difficultés à respirer (dyspnée)
- douleur à l'aîne
- urines brunes (hémossidérinurie)
- transpiration excessive (hyperhidrose)
- inflammation au site de perfusion
- chaleur au site de perfusion
- sensations semblables à un engourdissement, des fourmillements, des picotements au site de perfusion (paresthésie au site de perfusion)
- résultat positif au test de Coombs

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- inflammation des membranes enveloppant le cerveau et la moelle épinière (méningite aseptique)
- réactions allergiques (hypersensibilité)

- fuite au site de perfusion
- syndrome grippal

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver HyQvia

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8 °C). Ne pas congeler.

Ne pas agiter.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si les solutions sont troubles ou contiennent des particules ou des dépôts.

Après ouverture, jeter les solutions inutilisées encore présentes dans les flacons.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient HyQvia

HyQvia est un kit à double flacons contenant :

- une solution de hyaluronidase humaine recombinante (étape 1 de HyQvia/perfuser en premier) et
- une solution d'immunoglobuline humaine normale à 10 % (étape 2 de HyQvia/perfuser en deuxième).

Le contenu de chaque flacon est décrit ci-dessous :

1. Hyaluronidase humaine recombinante

Ce flacon contient de la hyaluronidase humaine recombinante.

Les autres composants sont chlorure de sodium, phosphate de sodium, albumine humaine, acide éthylène-diamine-tétracétique (EDTA) disodique, chlorure de calcium et eau pour préparations injectables (voir également rubrique 2, « **HyQvia contient du sodium** »).

2. Immunoglobuline humaine normale à 10 %

Un mL de la solution de ce flacon contient 100 mg d'immunoglobuline humaine normale, dont au moins 98 % d'immunoglobuline G (IgG).

La substance active d'HyQvia est l'immunoglobuline humaine normale. Ce médicament contient des traces d'immunoglobuline A (IgA) (pas plus de 140 microgrammes/ml, 37 microgrammes en moyenne).

Les autres composants de ce flacon sont la glycine et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente HyQvia et contenu de l'emballage extérieur

HyQvia 100 mg/mL solution pour perfusion par voie sous-cutanée (perfusée sous la peau)

HyQvia est fourni dans un emballage contenant :

- un flacon en verre de hyaluronidase humaine recombinante et
- un flacon en verre d'immunoglobuline humaine normale à 10 %.

La hyaluronidase humaine recombinante est une solution limpide et incolore.

L'immunoglobuline humaine normale à 10 % est une solution limpide et incolore ou jaune pâle.

Les présentations suivantes sont disponibles :

Hyaluronidase humaine recombinante	Immunoglobuline humaine normale à 10 %	
Volume (mL)	Protéines (g)	Volume (mL)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Autriche

Fabricant :

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Takeda България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tél: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.